京都大学学術情報リポジトリ
KURENAI 紅
Kyoto University Research Information Repository

京都大学
KYOTO UNIVERSITY

Title	膀胱腫瘍と微量金属にかんする研究
Author(s)	野辺, 崇
Citation	泌尿器科紀要 (1975), 21(5): 345-365
Issue Date	1975-05
URL	http://hdl.handle.net/2433/121821
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

Kyoto University

泌尿紀要21巻5号
1975年5月

膀胱腫瘍と微量金属にかんする研究

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室（主任：岡元健一郎教授）
野　辺　　崇

STUDIES ON THE TRACE METALS IN THE URINARY BLADDER TUMOR

Takashi NOBE

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
(Director: Prof. K. Okamoto, M. D.)

The concentration of zinc (Zn), iron (Fe) and copper (Cu) as trace metals in the trace elements, as well as magnesium (Mg) and calcium (Ca), in the excised tumor tissue, serum and urine of the patients with urinary bladder tumor was measured by using atomic absorption spectrophotometer. The results obtained are as follows.

1) The specimens taken from the tumor generally indiacated increase of Zn and Mg content with decrease of Cu content in comparison with those taken from the normal bladder mucosa. Same was found between the tumor tissue and the normal mucosa taken from same individuals.

2) Increase of Fe and Zn content in the papillary tumor was found, while decrease of Cu content was shown in the infiltrative tumor. Papillary carcinoma seemed to show higher content of Zn than the cancer of other histopathological types.

3) No meaningful difference was observed between the metal content and histopathological malignancies, however, decrease of Cu in stage B_1 to D and increase of Ca in stage O to A were confirmed.

4) Decrease of serum Fe in the patients of bladder tumor was prominent in comparison with healthy subjects and patients who had removal of tumor.

5) The patients of bladder tumor with anemia showed, in general, tendency of decrease of Zn and Fe, and of increase of Cu compared with the patients without anemia. Content of Zn and Fe returned to normal according to improvement of anemia following operations.

6) Decrease of Zn and Fe was shown in the patients bearing tumor with hypoproteinemia, however, nothing was related to A/G ratio.

7) The patients of bladder tumor seemed to excrete more Fe and less Mg into the urine than healthy subjects.

8) Turbid urine sample revealed increase of Fe and Ca, while clear urine sample showed decrease of Mg.

9) After occult blood in the urine of the patients with bladder tumor was examined, the supernatant was used for the study. Increase of Zn and Fe content in the urine with occult blood was demonstrated. Zn content increased when the amount of occult blood in the urine reached a medium degree. Increase of Zn and Ca content was proved when the amount of occult blood in the urine became large.

Ⅰ．緒　　言

癌にかんしての無機物質の検索は古くからなされているが，その中で trace element といわれ生体の代謝に重要な役割を演じており，しかも癌という特殊な条件において増減がみられる数種の物質は現在でも注目されている．癌組織のみにみられる特異的な物質とか特有な変化を研究することの重要性はもちろんのことであるが，病態生理学的に癌にみられる一般的性質をみることも意味あることである．このことは Nakahara の提案した Greenstein の法則，すなわち正常細胞の種類は異なっていても癌に変化することでそれがいずれも共通の生化学的 pattern に合流してくることを示し，さらに癌細胞の影響で坦癌生体がしだいに癌細胞のそれに近づくということにほかならないからである[1]．著者は膀胱腫瘍患者の摘出腫瘍組織，血清，尿について trace element のうち，trace metal としての亜鉛（以下 Zn と略す），鉄（以下 Fe と略す），銅（以下 Cu と略す）と，これらに付随してマグネシウム（以下 Mg と略す），カルシウム（以下 Ca と略す）について観察したので，その成績について報告する．

Ⅱ．腫　　瘍

1．検査対象

1972年4月から1973年12月まで鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科に膀胱腫瘍で入院した患者のうち，膀胱全摘除術および膀胱部分切除術を施行した37例についてその摘出腫瘍組織を検査した．37例中，男子25例，女子12例で，年齢は19歳から75歳であった．膀胱粘膜の対照としては同一患者の隣接する健常膀胱粘膜のほかに，前立腺肥大症で恥骨上前立腺摘除術を施行したさいに採取した膀胱粘膜をこれにあてた．

2．検査方法

摘出した腫瘍組織と健常膀胱粘膜の一部を生食水と常水で付着血液をできるだけ除去した後，脱イオン蒸留水でさらに数回洗浄し，濾紙でじゅうぶん吸湿後秤量し，酸化剤として硝酸と過塩素酸を等量加えて湿性灰化したのち[2,3,4]，日立207型原子吸光分光光度計で各金属を定量した．測定条件の波長・ランプ電流・アセチレン圧・アセチレン流量・空気圧・空気流量などは同機の取扱説明書に従った．規準液は Zn, Mg, Fe, Cu は Merck 製の stndard solution (Tristol) を使用し，Ca は $CaCO_3$ 1.2486 g を少量の濃塩酸に溶解した水で1Lに希釈し 5,000 ppm 液をつくり随時

Table 1. Tumor materials (mean with standard deviation, mcg/g wet weight).

			Cases	Zn	Mg	Fe	Cu	Ca
I	Comparison between bladder tumors and bladder mucosa	Tumor	37	22.925±15.197	82.210±37.252	2.036±1.034	0.287±0.202	23.603±11.455
		Control	22	11.450±13.745	26.820±8.505	1.788±0.877	0.417±0.190	19.266±8.541
		T-test *		(+)	(+)		(+)	
II	Comparison between bladder tumors and bladder mucosa in individual patient	Tumor	18	22.791±14.745	86.247±28.829	1.948±1.087	0.225±0.103	22.056±11.306
		Control	18	12.580±14.785	27.150±9.206	1.797±0.927	0.411±0.207	20.278±8.523
		T-test *			(+)		(+)	
III	Comparison between infiltrative and papillary bladder tumors	Infiltrative	14	20.337±15.499	89.292±38.620	1.518±0.764	0.221±0.060	20.882±10.879
		Papillary	23	24.450±14.816	76.160±37.794	2.352±1.050	0.326±0.243	27.041±14.597
		T-test *				(+)		
IV	Comparison between papillary and another carcinoma (pathologic histology)	Papillary Ca.	20	27.249±16.430	85.396±33.868	2.173±1.053	0.289±0.205	24.855±9.850
		Others	10	12.934±6.297	84.269±39.938	1.605±0.786	0.208±0.064	20.541±12.880
		T-test *		(+)				
V	Comparison between Grade II and Grade III-IV carcinoma of the bladder	Grade II	19	26.342±15.812	88.686±32.847	2.056±1.089	0.285±0.210	25.206±9.960
		Grade III-IV	11	15.820±12.199	78.687±40.117	1.857±0.836	0.207±0.068	20.326±12.331
		T-test *						
VI	Comparison between StageO-A and StageB-D carcinoma of the bladder	Stage O-A	19	26.354±15.611	87.413±37.919	2.127±1.053	0.295±0.208	26.653±11.372
		Stage B-D	11	15.782±12.624	75.826±36.809	1.735±0.870	0.190±0.053	17.826±8.110
		T-test *					(+)	(+)

*: T-test of mean value deviation, (+) means significant

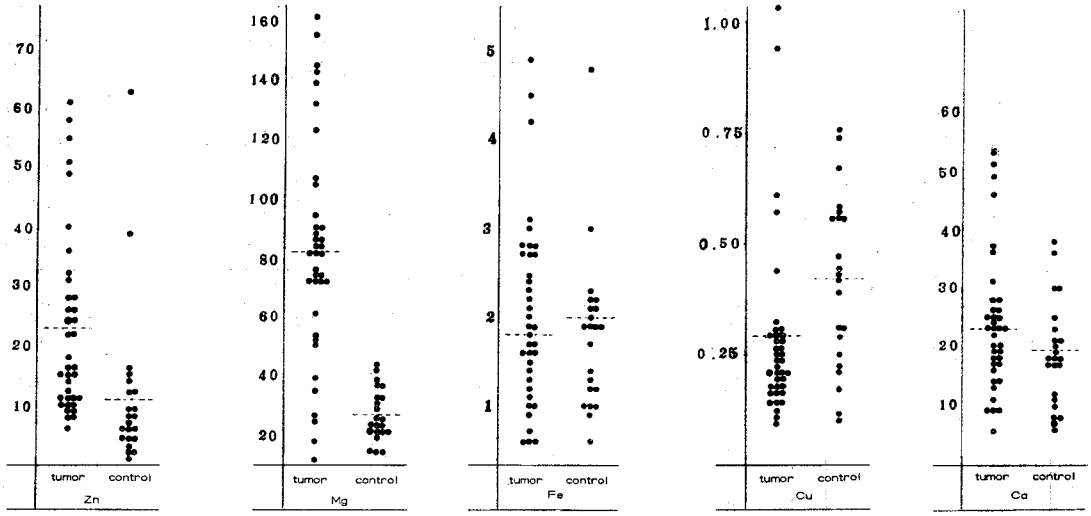

Fig. 1. Trace metals of bladder tumors and bladder mucosa. (mcg/g wet weight)

希釈して使用した．なお使用したガラス器具は酸処理したのち脱イオン蒸留水でじゅうぶん洗浄したものを使った．測定データは推計学的に，平均値±標準偏差であらわし，有意差の有無をみるためには5％の危険率で平均値の差のｔ検定をおこなった．

3. 検査成績

Table 1 の I，**Fig. 1** に示すように全般的に膀胱腫瘍の37例と健常膀胱粘膜の22例を比較すると，健常粘膜では，Zn，Mg，Fe，Cu，Ca の順に，それぞれ 11.450±13.745, 26.820±8.505, 1.788±0.877, 0.417±0.190, 19.266±8.541 mcg/g 湿重量で，腫瘍では 22.925±15.197, 82.210±37.252, 2.036±1.034, 0.287±0.202, 23.603±11.455 mcg/g 湿重量であり，腫瘍では Zn，Mg の増加と Cu の減少がみられた．これを18例の同一患者の腫瘍と健常粘膜を比較してみると（**Table 1 の II**，**Fig. 2**），健常粘膜では Zn, Mg, Fe, Cu, Ca の順にそれぞれ 12.580±14.785, 27.150±9.206, 1.797±0.927, 0.411±0.207, 20.278±8.523 mcg/g 湿重量で，腫瘍は 22.791±14.745, 86.247±28.829, 1.948±1.087, 0.225±0.103, 22.056±11.306 mcg/g 湿重量となり，全般的な腫瘍と健常粘膜の比較と同様に Zn の増加傾向と Mg の増加，Cu の減

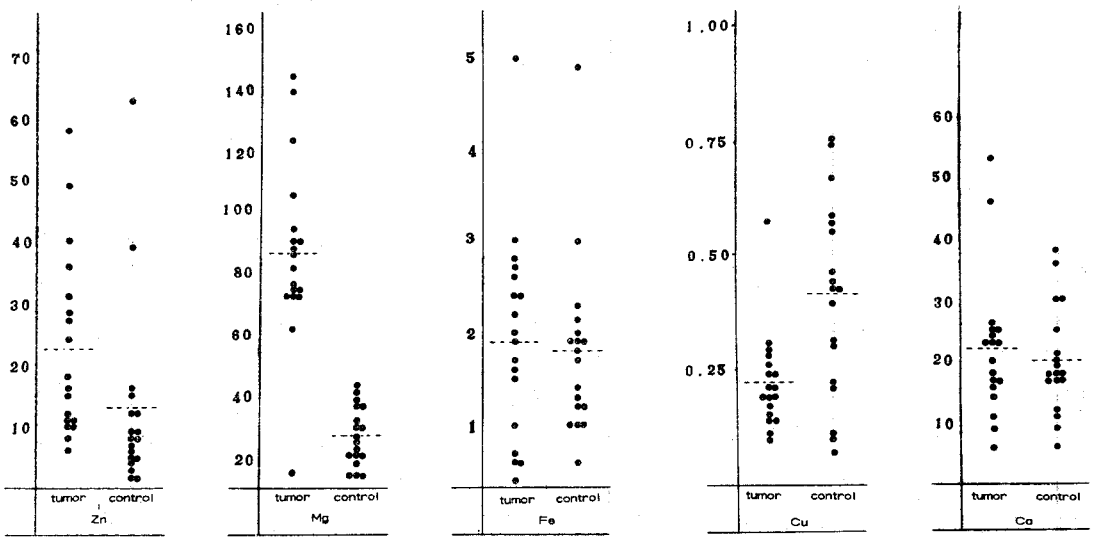

Fig. 2. Trace metals of bladder tumors and bladder mucosa in individual patients. (mcg/g wet weight)

少がみられた．つぎに腫瘍を肉眼的に浸潤性腫瘍の14例と乳頭状腫瘍の23例とにわけて比較してみると（**Table 1 の III**，**Fig. 3**），前者では Zn, Mg, Fe, Cu, Ca の順に，それぞれ 20.337±15.499, 89.292±38.620, 1.518±0.764, 0.221±0.060, 20.882±10.879 mcg/g 湿重量で，後者では 24.450±14.816, 76.160±37.794, 2.352±1.050, 0.326±0.243, 27.041±14.597 mcg/g 湿重量となり，乳頭状腫瘍では浸潤性腫瘍より Fe が増加していた．これらの摘出腫瘍のうち病理組織学的検査で判明した乳頭状癌（papillary carcinoma）の20例と，その他の未分化癌・腺癌・扁平上皮癌およびこれらの混合腫瘍の総計10例とを比較してみると（**Table 1 の IV**，**Fig. 4**），乳頭状癌では，Zn, Mg, Fe, Cu, Ca の順にそれぞれ 27.249±16.430, 85.396±33.868, 2.173±1.053, 0.289±0.205, 24.855±9.850 mcg/g 湿重量で，後者の群は，12.934±6.297, 84.269±39.938, 1.605±0.786, 0.208±0.064, 20.541±12.880 mcg/g 湿重量であり，乳頭状癌の Zn 値がその他の組織癌に比べ増加していた．各腫瘍について組織学的悪性度を Broders の分類に従って Grade I～II 群の19例と Grade III～IV 群の11例に分けて比較してみると **Table 1 の V**，**Fig. 5** のように両者間の各金属について有意の差はみられなかった．さらに腫瘍の浸潤度を Jewett and Marshall の分類に従って

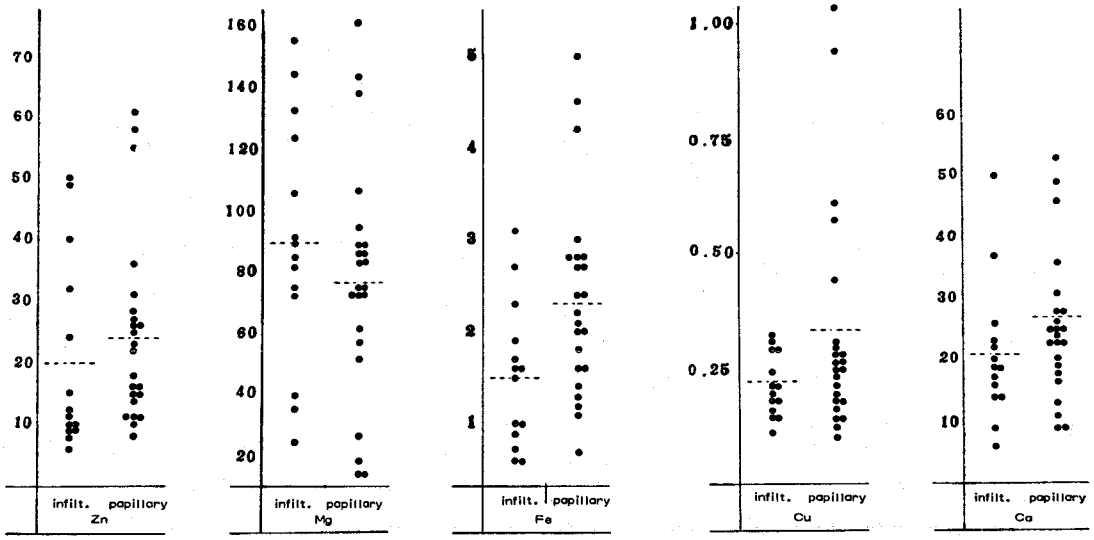

Fig. 3. Trace metals of infiltrative and papillary bladder tumors. (mcg/g wet weight)

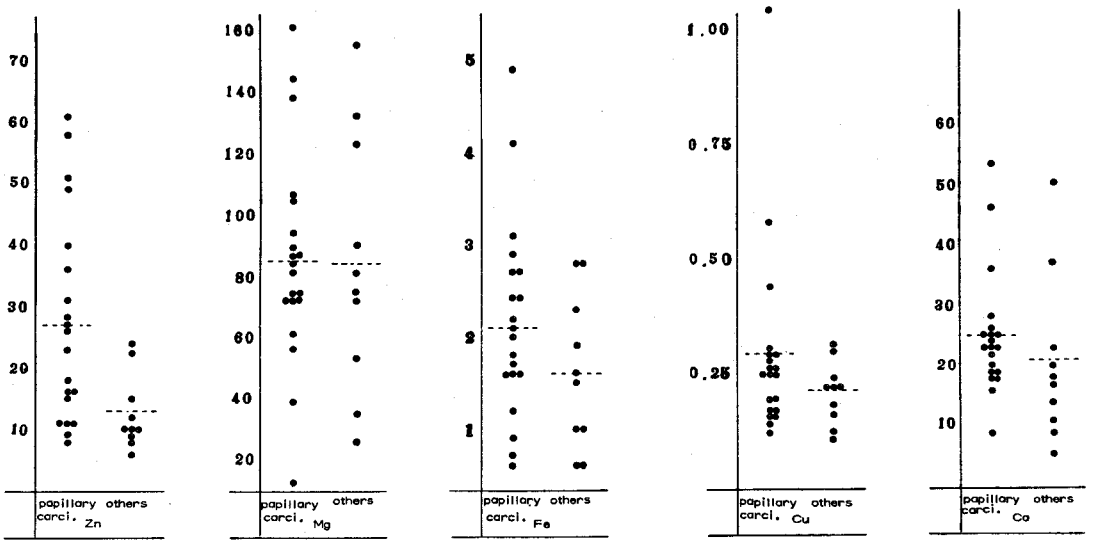

Fig. 4. Trace metals of papillary and another carcinoma. (mcg/g wet weight)

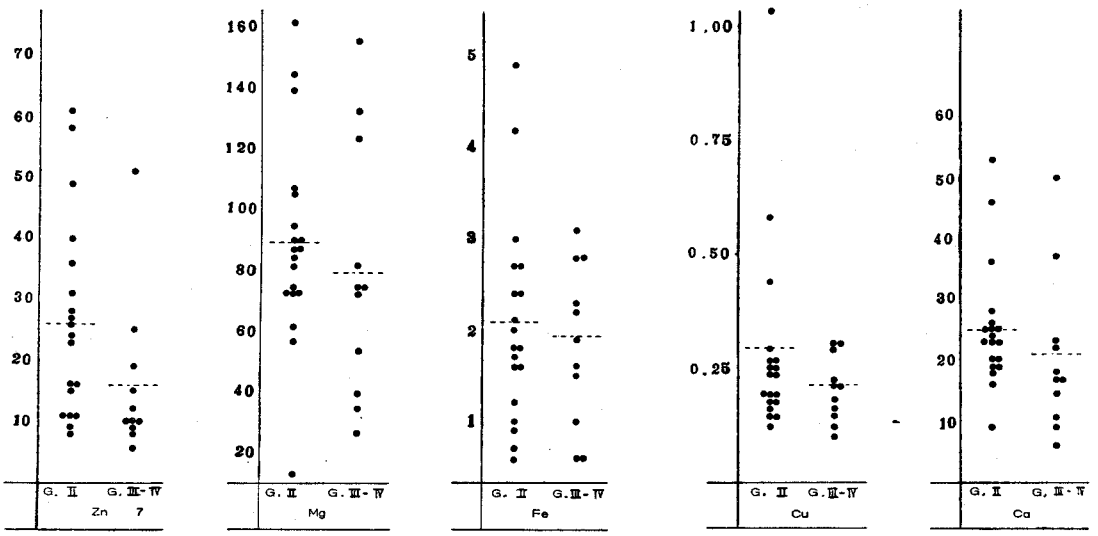

Fig. 5. Trace metals of Grade II and Grade III～IV carcinoma of the bladder. (mcg/g wet weight)

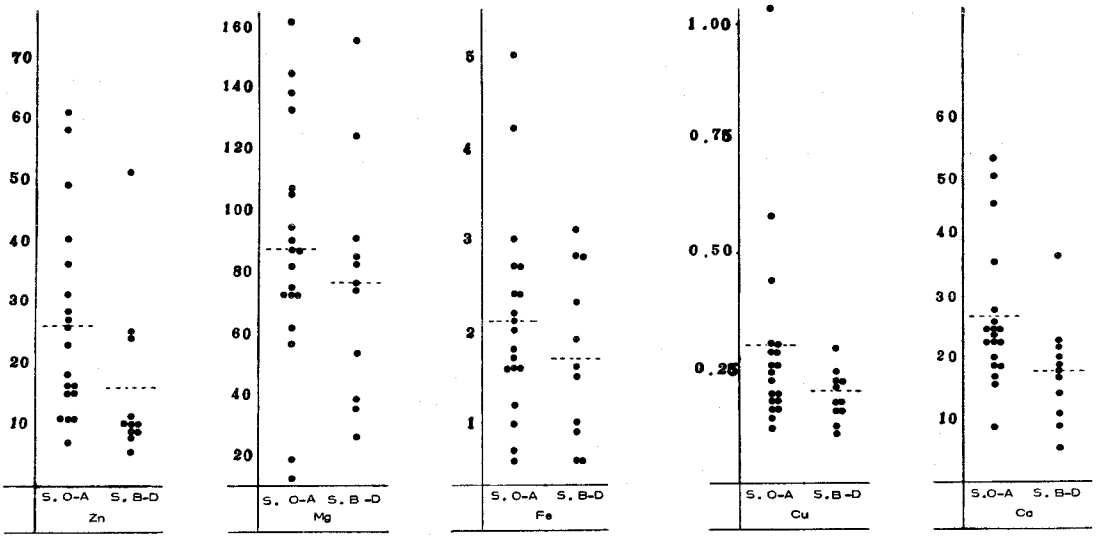

Fig. 6. Trace metals of Stage O-A and Stage B-D carcinoma of the bladder. (mcg/g wet weight)

Stage O-A 群の19例と Stage B_1-D 群の 11例に分けて比較してみると（**Table 1 の VI, Fig. 6**），Stage O-A 群では Zn, Mg, Fe, Cu, Ca の順にそれぞれ 26.354±15.611, 87.413±37.919, 2.127±1.053, 0.295±0.208, 26.653±11.372 mcg/g 湿重量であり，Stage B_1-D 群では 15.782±12.624, 75.826±36.809, 1.735±0.870, 0.190±0.053, 17.826±8.110 mcg/g 湿重量の順であり，Stage B_1-D 群での Cu の減少と Stage O-A 群の Ca の増加がみられた.

4. 小括

1. 全般的に膀胱腫瘍と健常粘膜とを比較してみると腫瘍では Zn, Mg の増加と Cu の減少がみられた.

2. 同一人について比較してみても 1. と同様に Zn の増加傾向と Mg の増加，Cu の減少がみられた.

3. 肉眼的に浸潤性腫瘍と乳頭状腫瘍とに分けて比較してみると Fe 値の増加と Zn の増加傾向は乳頭状腫瘍にみられ，Cu の減少は浸潤性腫瘍に有意にみられた.

4. 病理組織学的には乳頭状癌の Zn がその他の組織群より増加していた.

5. 組織学的悪性度による差異はみられなかった

が，腫瘍の浸潤度別に比較してみると Stage B_1-D 群の Cu の減少と Stage O-A 群の Ca の増加がみられた．

Ⅲ．血　　清

1．検査対象

前述の入院患者を主として，そのほかに根治手術が不可能であったものを含めた膀胱癌患者のうち炎症性疾患やその他の合併症のない者36例と，腫瘍摘除術後全身状態が改善されたもの35例についてその血清中各金属を測定した．なお対照には健康人の血清をあてた．

2．検査方法

早朝空腹時に肘静脈より約 5 ml 採血し，溶血を起こさないようにして 2,000 rpm，10分間遠心分離した血清 1 ml に前述の酸化剤を加えた後，Zn, Fe, Cu は10倍，Ca は20倍，Mg は 100 倍希釈して原子吸光分光光度計で測定した．

3．検査成績

対照の健康人15例の血清値は，Zn, Mg, Fe, Cu, Ca の順にそれぞれ 107.400±28.872 mcg/dl，1.880±0.364 mg/dl，127.320±11.944 mcg/dl，105.603±10.480 mcg/dl，10.547±0.879 mg/dl であり，膀胱腫瘍の坦癌者の36例は，それぞれ 100.787±28.152 mcg/dl，2.059±0.491 mg/dl，99.158±29.244 mcg/dl，103.720±31.042 mcg/dl，10.846±0.839 mg/dl であり手術により腫瘍が摘除され全身状態の改善した者の35例の値はそれぞれ 100.314±18.410 mcg/dl，2.013±0.391 mg/dl，116.671±18.600 mcg/dl，102.013±22.810 mcg/dl，10.566±0.867 mg/dl であった（**Table 2 の I**，**Fig. 7**）．これより健康人の血清値と腫瘍摘除後のそれとは各金属とも有意の差はみられなかったが，膀胱癌坦癌者の血清 Fe 値が上記２群より有意に減少していた．次に膀胱癌患者で赤血球 350×10^4 以下，ヘモグロビン70%以下の貧血のみられた群16例と貧血のみられない群20例を比較してみると（**Table 2 の II**，**Fig. 8**），貧血のある群では Zn, Mg, Fe, Cu, Ca の順にそれぞれ 76.738±16.709 mcg/dl，2.098±0.502 mg/dl，73.825±20.629 mcg/dl，136.880±20.788 mcg/dl，11.156±0.653 mg/dl であり，貧血のない群はそれぞれ 120.015±19.309 mcg/dl，2.028±0.480 mg/dl，119.425±16.579 mcg/dl，95.693±13.370 mcg/dl，10.599±0.890 mg/dl であった．これより膀胱癌患者において貧血がみられる者は Zn と Fe の減少と Cu の増加がみられた．ここで同一患者について坦癌時貧血があり腫瘍摘除後貧血が改善された者の８例についてその術前術後の血清値をみると（**Table 2 の III**，**Fig. 9**），Zn は 71.588±12.600 と 101.263±

Table 2. Serum materials (mean with standard deviation).

			Cases	Zn (mcg/dl)	Mg (mg/dl)	Fe (mcg/dl)	Cu (mcg/dl)	Ca (mg/dl)
I	Comparison of serum in tumor bearing, post-operative and control patients	T(+)serum	36	100.787 ± 28.152	2.059 ± 0.491	99.158 ± 29.244	103.720 ± 31.042	10.846 ±0.839
		Postope. T(-)serum	35	100.314 ± 18.410	2.013 ± 0.391	116.671 ± 18.600	102.013 ± 22.810	10.566 ± 0.867
		Control	15	107.400 ± 28.872	1.880 ± 0.364	127.320 ± 11.944	105.603 ± 10.480	10.547 ± 0.879
		T-test *				(+)		
II	Comparison of serum in tumor bearing patients with or without anemia	Anemia(+)	16	76.738 ± 16.709	2.098 ± 0.502	73.825 ± 20.629	136.880 ± 20.788	11.156 ± 0.653
		Anemia(-)	20	120.015 ± 19.309	2.028 ± 0.480	119.425 ± 16.579	95.693 ± 13.370	10.599 ± 0.890
		T-test *		(+)		(+)	(+)	(+)
III	Comparison of serum in the patients with anemia preoperatively and post-operatively improved	Preope. Anemia(+)	8	71.588 ±12.600	2.099 ± 0.432	67.063 ± 14.584	130.750 ± 30.025	11.061 ± 0.815
		postope. Anemia(-)		101.263 ±10.441	2.088 ± 0.202	124.588 ± 8.501	97.668 ± 8.841	10.826 ± 0.590
		T-test *		(+)		(+)	(+)	
IV	Comparison between trace metals and serum proteins of tumor bearing patients — Protein values (g/dl)	< 6.4	17	87.947 ± 21.310	2.097 ± 0.502	86.882 ± 29.611	114.420 ± 24.848	11.071 ± 0.621
		6.5-8.2	18	113.183 ± 29.080	2.072 ± 0.446	110.677 ± 24.641	95.141 ± 33.473	10.747 ± 0.862
		T-test *		(+)		(+)		
	Albumin Globulin ratio	1.0-1.3	11	90.200 ± 28.089	2.010 ± 0.424	89.455 ± 28.003	96.284 ± 18.731	11.098 ± 0.562
		1.4-1.6	15	106.350 ± 30.414	2.084 ± 0.574	104.527 ± 29.688	103.149 ±30.080	10.757 ± 0.939
		1.7-2.0	9	104.978 ± 21.345	2.177 ± 0.512	101.922 ± 28.680	116.804 ± 39.939	10.918 ± 0.617
		T-test *						

*: T-test of mean value deviation, (+) means significant.

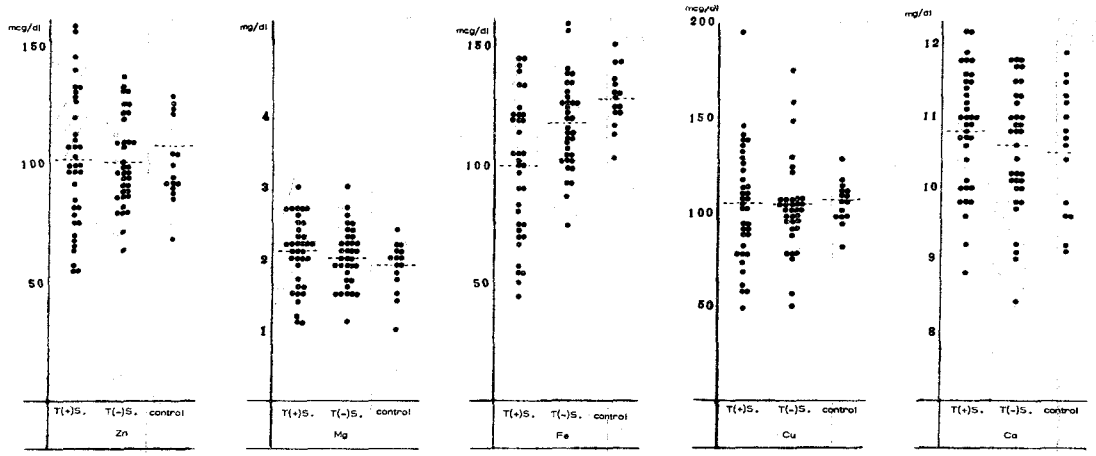

Fig. 7. Trace metals of serum in tumor-bearing, postoperative and control patients.

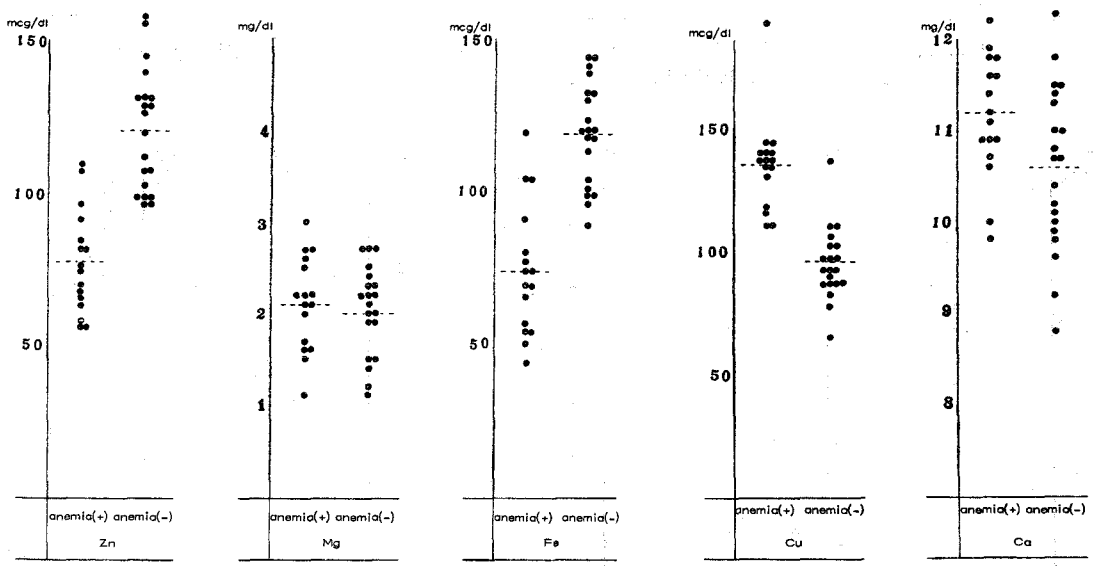

Fig. 8. Trace metals of serum in tumor-bearing patients with or without anemia.

10.441 mcg/dl, Mg は 2.099±0.432 と 2.088±0.202 mg/dl, Fe は 67.063±14.584 と 124.588±8.501 mcg/dl, Cu は 130.750±30.025 と 97.668±8.841 mcg/dl, Ca は 11.061±0.815 と 10.826±0.590 mcg/dl となり，このことから膀胱癌の担癌状態で貧血があると Zn と Fe の減少と Cu の増加がみられ，手術で腫瘍摘除したのち貧血が改善されてくるとそれぞれ正常値へもどることが認められた．また血清蛋白値と各金属値との関係をみるために担癌時 6.4 g/dl 以下の低蛋白血症者17例と正常値（6.5～8.2 g/dl）の者18例を比較してみると（**Table 2 の IV 上段，Fig. 10**），前者は Zn, Mg, Fe, Cu, Ca の順にそれぞれ 87.947±21.310 mcg/dl, 2.097±0.502 mg/dl, 86.882±29.611 mcg/dl, 114.420±24.848 mcg/dl, 11.071±0.621 mg/dl であり，後者はそれぞれ 113.183±29.080 mcg/dl, 2.072±0.446 mg/dl, 110.677±24.641 mcg/dl, 95.141±33.473 mcg/dl, 10.747±0.862 mg/dl であり，担癌状態で低蛋白血症があるものでは Zn と Fe の減少が認められた．なお血清 albumin と globulin の比が 1.0～1.3の11例と1.4～1.6の15例と1.7～2.0の９例の３群について各金属を比較したが **Table 2 の IV 項の下段と Fig. 11** のとおりの値で，いずれにおいても有意の差は認められなかった．

4. 小括

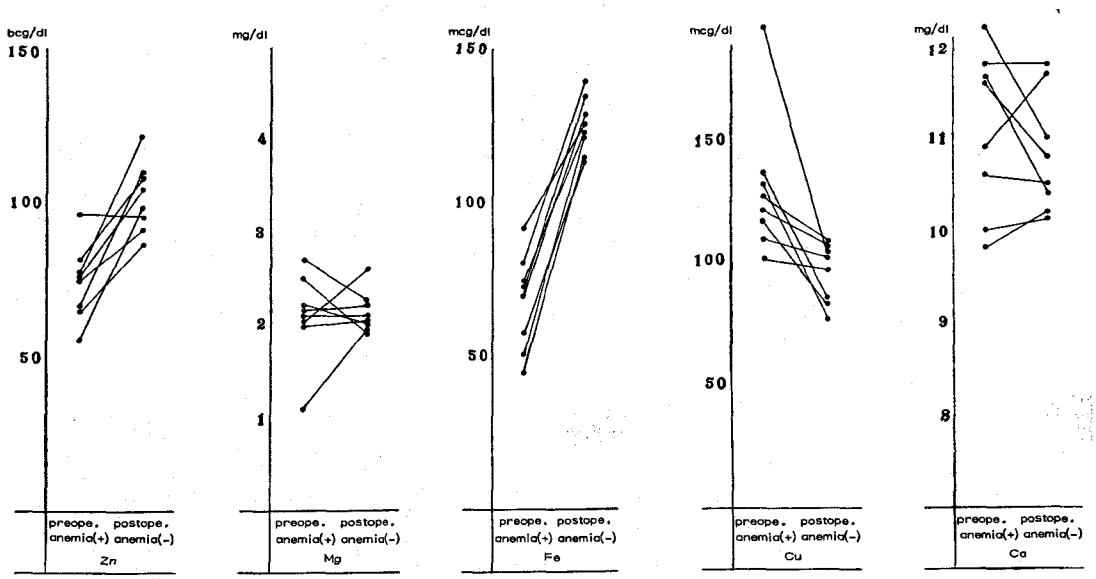

Fig. 9. Trace metals of serum in the patients with anemia preoperatively seen and postoperatively improved.

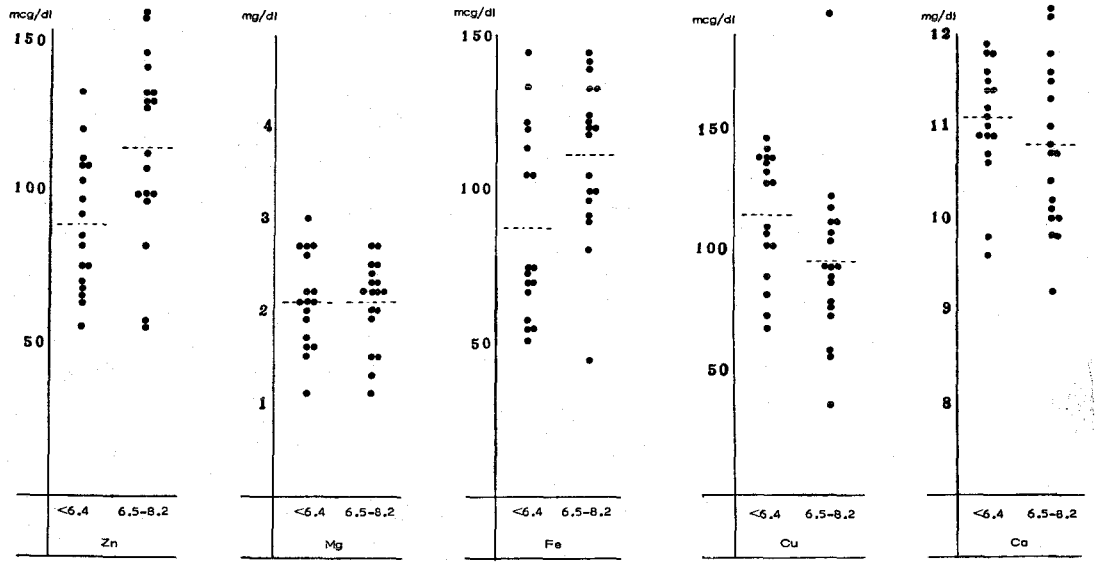

Fig. 10. Trace metals and serum proteins of tumor-bearing patients.

1. 膀胱腫瘍患者の血清では Fe が健康人や腫瘍摘除後の者に比し減少していた.

2. 全般的に膀胱癌の坦癌時に貧血がみられる者は貧血のない者に比べて Zn と Fe の減少と Cu の増加がみられた.

3. 同一患者について坦癌時貧血がみられ手術で腫瘍を摘除し貧血の改善した者の術前，術後の血清値をみると，2と同様に貧血がみられる者では Zn と Fe の減少と Cu の増加がみられるが，術後貧血が改善されるとそれぞれ正常値へもどることが示された.

4. 坦癌時に低蛋白血症があると Zu と Fe の減少がみられたが，A/G との間には一定した関係はみられなかった.

Ⅳ. 尿

1. 検査対象

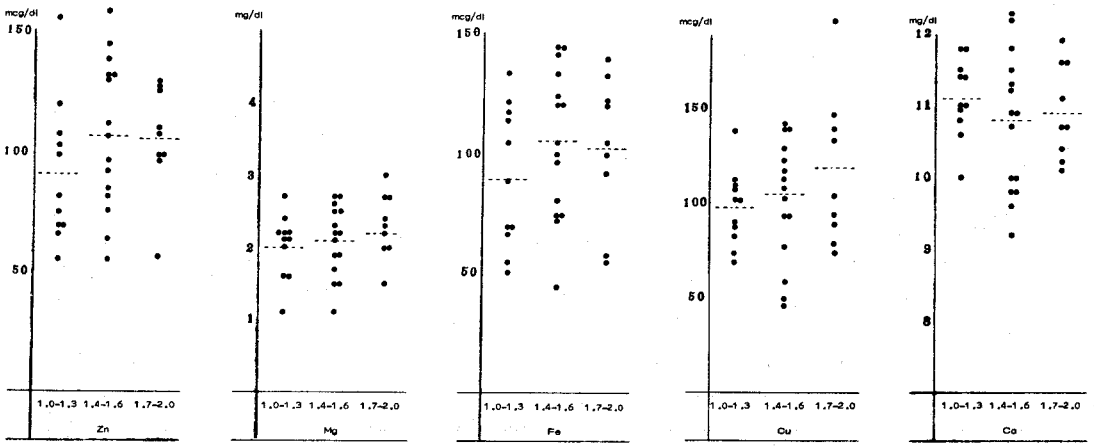

Fig. 11. Trace metals and albumin/globulin ratio of tumor-bearing patients.

膀胱腫瘍入院患者で担癌のもの34例と，腫瘍摘除後で顕微鏡的血尿がみられなくなったもの32例について検査した．なお炎症性疾患のあるもの，上部尿路に異常あるもの，尿糖，尿蛋白のあるものは除外した．対照には健康成人の尿を採取した．

2. 検査方法

患者の早朝空腹時尿について検査した．今までの諸報告は24時間尿について検索されているが，24時間蓄尿にさいして容器の洗浄や塵埃の混入による汚染の防止が困難なこと，尿を一定状態に保存しにくいこと，原子吸光分析には多量の試量を必要としないこと，早朝空腹時の data がみられないことなどから各金属の排泄量が微量であろうことは予測しながらあえて早朝第1回排尿時の尿について検査した．尿採取はポリエチレン製コップでおこない，その一部を冷蔵して数時間放置した後，その上清について検査した．尿は腫瘍や血清測定時と同様に酸化剤を加えたのち，Zn, Fe, Ca は2倍，Mg は100倍希釈して測定した．なお Cu についてはほとんどの検体が検出限界 0.001 ppm 以下で測定不可能であった．

3. 検査成績

健康人16例の尿測値は Zn, Mg, Fe, Ca の順にそれぞれ 44.963±12.547 mcg/dl, 7.408±1.771 mg/dl, 1.778±0.666 mcg/dl, 0.877±0.149 mg/dl であり，膀胱腫瘍の担癌状態の34例の尿はそれぞれ 52.041±11.579 mcg/dl, 6.426±1.290 mg/dl, 3.269±1.361 mcg/dl, 1.002±0.358 mg/dl であり，腫瘍摘除後の者32例の尿ではそれぞれ 43.622±11.346 mcg/dl, 4.931±1.216 mg/dl, 2.652±1.123 mcg/dl, 0.893±0.278 mg/dl であった (**Table 3 の I, Fig. 12**)．これより膀胱腫瘍患者および腫瘍摘除後の者の尿では健康人のそれに比して Mg の低下および Fe の増加がみられ，とくに術後患者の Mg 値が最も低下していた．つぎに術前の担癌状態の者の34例について外観上に混濁がみられた15例と清澄であった19例について，それぞれの上清を比較してみると前者では Zn, Mg, Fe, Ca の順にそれぞれ 60.173±11.486 mcg/dl, 7.370±1.259 mg/dl, 3.937±1.385 mcg/dl, 1.168±0.300 mg/dl であり，後者ではそれぞれ 45.621±6.507 mcg/dl, 5.680±0.684 mg/dl, 2.742±1.081 mcg/dl, 0.873±0.156 mg/dl となり混濁尿での Fe と Ca の増加と清澄尿の Mg の低下がみられた (**Table 3 の II-1, Fig. 13**)．また膀胱癌患者の尿中の潜血検査を Hemacombistix でしらべ潜血のある群（18例）と潜血のない群（16例）とを比較してみると，潜血のある群では Zn, Mg, Fe, Ca の順にそれぞれ 55.933±13.396 mcg/dl, 6.985±1.359 mg/dl, 3.549±1.499 mcg/dl, 1.054±0.318 mg/dl であり，潜血のない群はそれぞれ 47.663±6.842 mcg/dl, 5.796±0.843 mg/dl, 2.954±1.103 mcg/dl, 0.944±0.197 mg/dl であった．すなわち潜血のある群の Zn の増加と潜血のない群の Mg の低下がみられた (**Table 3 の II-2, Fig. 14**)．さらに潜血のみられる群を量的に大量にみられるもの4例，中等量のもの8例，少量のもの6例について比較してみると **Table 3 の II-3 項**のように潜血が中等量以上になると Zn がまず増加し，大量になるとさらに Fe と Ca が増加してくることが認められた．

4. 小括

1. 健康人尿と膀胱癌患者の尿および腫瘍摘除後の者の尿について各金属の排泄量をみると，健康人に比し膀胱癌患者では Fe 排泄量が増加し Mg は低下し

Table 3. Urine materials (mean with standard deviation).

			Cases	Zn (mcg/dl)	Mg (mg/dl)	Fe (mcg/dl)	Ca(mg/dl)
I	Urinary excretion of trace metals	tumor bearing patients	34	52.041 ± 11.579	6.426 ±1.290	3.269 ± 1.361	1.002 ±0.358
		postoperative pts.	32	43.622 ± 11.346	4.931 ± 1.216	2.652 ± 1.123	0.893 ± 0.278
		control	16	44.963 ± 12.547	7.408 ± 1.771	1.778 ± 0.666	0.877 ± 0.149
		T-test *			(+)	(+)	
II	Urinary excretion of trace metals in tumor bearing patients: 1) regarding turbidity of the urine	cloudy	15	60.173 ± 11.486	7.370 ± 1.259	3.937 ± 1.385	1.168 ± 0.300
		clear	19	45.621 ± 6.507	5.680 ± 0.684	2.742 ± 1.081	0.873 ± 0.156
		T-test *			(+)	(+)	(+)
	2) with or without occult blood	O.B (+)	18	55.933 ± 13.396	6.985 ± 1.359	3.549 ± 1.499	1.054 ± 0.318
		O.B (-)	16	47.663 ± 6.842	5.796 ± 0.843	2.954 ± 1.103	0.944 ± 0.197
		T-test *		(+)	(+)		
	3) regarding degree of occult blood	small	6	45.267 ± 9.102	6.342 ± 0.881	2.552 ± 0.973	0.844 ± 0.055
		moderate	8	60.400 ± 9.923	7.512 ± 1.414	3.480 ± 1.103	1.162 ± 0.406
		large	4	63.000 ± 15.026	6.898 ± 1.402	5.185 ± 1.447	1.154 ± 0.147
		T-test *		(+)		(+)	(+)

*: T-test of mean value deviation, (+) means significant.

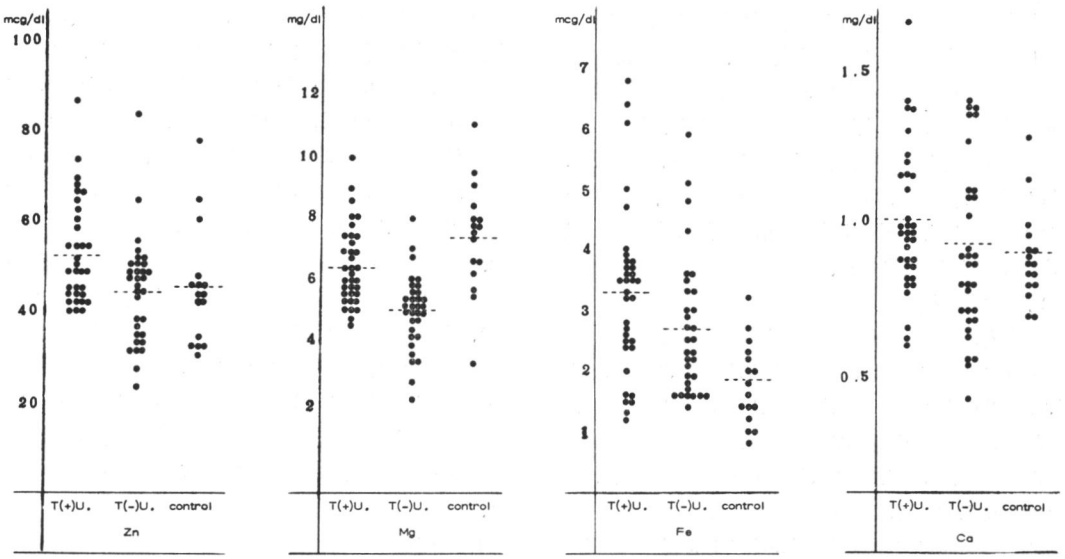

Fig. 12. Urinary excretion of trace metals in tumor-bearing patients, postoperative and control patients.

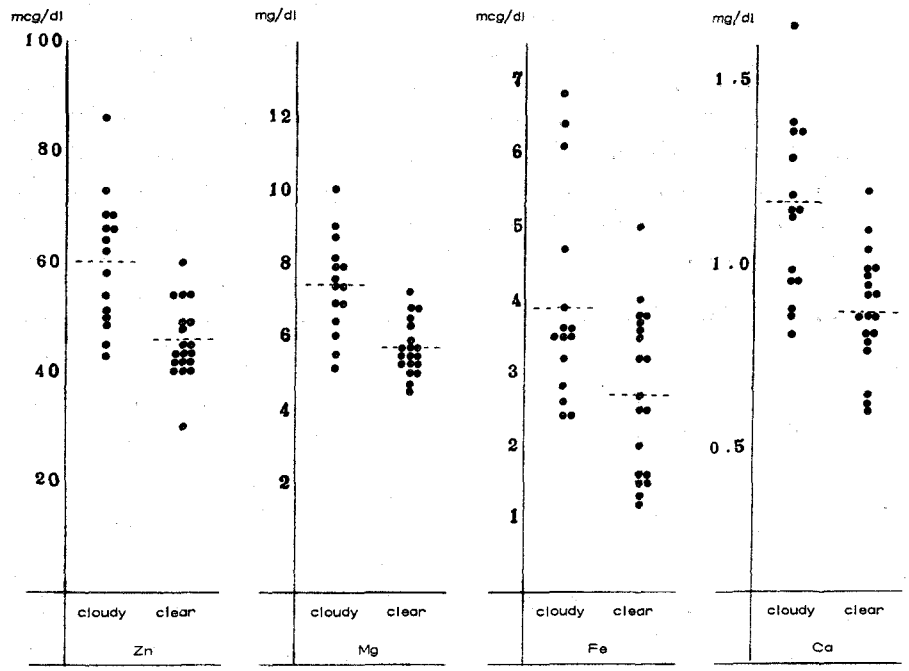

Fig. 13. Urinary excretion of trace metals in tumor-bearing patients regarding turbidity.

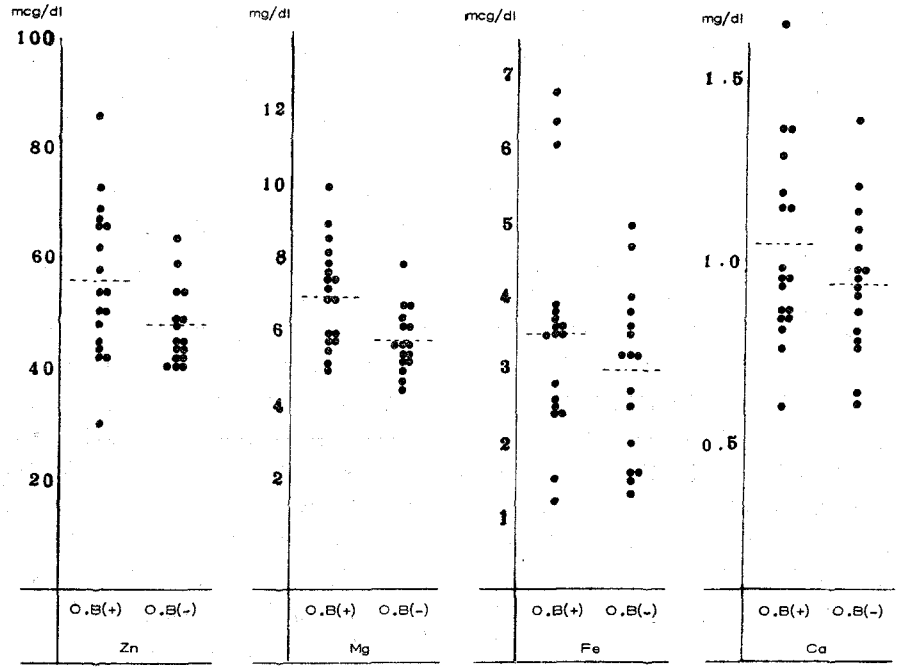

Fig. 14. Urinary excretion of trace metals in tumor-bearing patients with or without occult blood.

ていた．

2. 膀胱癌患者の尿を外観上混濁尿と清澄尿にわけて比較してみると混濁尿の Fe と Ca の増加および清澄尿での Mg の低下がみられた．

3. さらに担癌者尿で潜血の有無をしらべ，その上清について比較してみると潜血があると Zn と Fe の増加がみられるが，潜血の程度が中等量になるとまず Zn の増加があらわれ，大量になると Fe と Ca が増加してくることがみとめられた．

V. 総括および考察

1. 亜鉛

Zn は生体内に広く分布する重金属の一種であり，動植物の成長に必須の元素であることは1869年 Paulin の aspergillus niger 成育にかんする報告以来知られていた．しかし従来よりおこなわれてきた Zn の測定法の dithizone 抽出による比色定量法の複雑さによるゆえかその臨床的意義については Fe, Cu などに比し著しく解明が遅れていた．しかるに近年原子吸光分析法による測定法が普及し生理学的・生化学的研究も容易になってきた[2,5~8]．

食物中の Zn は腸管より5～10%吸収され，摂取量は1日 10～14 mg と考えられている．血液中 Zn の量は全血として約 800～900 mcg/dl とされ，血漿中に22%，赤血球に75%，白血球に3%の比率で含有される[9]．血漿 Zn のうち4%は α_1・α_2-globulin と強固に結合している「金属蛋白」と，残り66%はおもに albumin と β_1-globulin に疎に結合している「金属蛋白複合体」とに分かたれる[10]．

担癌生体における Zn 代謝にかんする最初の報告は Cristol (1923) で，悪性腫瘍組織中の Zn 含量の増加を報じている[11]．以来，腫瘍組織中の含量は低下しているとの報告もみられるが増加しているとの報告が多い[12~16]．すなわち Cristol[11] は乳癌では正常臓器よりも増大し，子宮癌では子宮筋腫よりも Zn が増大しているとしており，Koch ら (1956)[14]は気管支癌と肺肉腫において正常肺組織より Zn が増加していると述べており，藤井 (1959)[12]，徳岡 (1957)[13]は癌組織は正常組織に比しほぼ2倍量の Zn を含むとし，さらに徳岡は腫瘍の病理組織学的な検討の結果，腫瘍細胞の分裂のさかんなもの未分化の程度の大きなものほど組織 Zn 量の増加が著しいと報じている．膀胱腫瘍にかんしての報告は見当らないが，著者の成績では上記報告と同様に腫瘍中 Zn 量の増加が観察された．

動物実験腫瘍についての観察についてもその Zn 量は増加しているとの報告が多く，Heath ら (1950)[17] はマウスの spindle-cell sarcoma および mammary adenocarcinoma の組織がいずれも同担癌動物の正常組織よりも ^{65}Zn を多くとりこむとし，Tupper ら (1955)[18] はマウスの乳腺癌組織の ^{65}Zn 含量の増加を，Yip ら (1961)[19]は The Boston University sarcoma 中の Zn 量の増加を報告し，三枝 (1966)[15] は rat に rhodamine 肉腫を移植し腫瘍の発育と諸臓器組織 Zn 量の消長を観察している中で，腫瘍の発育とともにその組織中 Zn 量が増加すると述べているなどであるが，一般的に Zn 増加の程度は腫瘍の種類あるいは発生臓器による差異がみられ，肉腫組織は癌組織より Zn 含量が大であり，消化器系統の癌腫での Zn がとくに多量であるようだ．一方，腫瘍組織の Zn 量の変化をみとめないとの常松ら (1969)[20] の腫瘍移植ダイコクネズミを用いての報告や，減少しているとの Carruther ら (1945)[21] の報告もあるが，動物の種類・癌の種類・固形癌と腹水癌の違い・時間的経過などにより Zn 量の各臓器における値が変動することを考慮したり，定量法の違いなどによる比較検討のための注意などを加味する必要があるようだ．

悪性腫瘍患者の血清値は低いという報告が多いが，それぞれ Zn の低下について多少の nuance の違いがみられる．すなわち Vikbladh (1951)[22]，Wolff (1956)[10] の明らかな減少のほかに，徳岡 (1957)[13] は手術により可及的摘除した腫瘍組織の大きいものほどその減少傾向が著しいとし，Davies ら (1968)[23]は悪性腫瘍でも気管支癌患者のみに著明な低下がみられたとし，高野ら(1969)[24]は Zn 量の著明な低値をしめすのはすべて転移があったとし，Zn 値がやや低下傾向のみられたものには低蛋白血症と著明な貧血がみられたと報告しているなどである．著者の成績も高野らのそれに近く貧血の存在，低蛋白血症の出現が血清 Zn 値の低下に関与しているのがみられた．担癌生体の血清 Zn 値に関して実験腫瘍を用いての成績では，三枝 (1966)[15] の rhodamine 肉腫を用いての報告，白石ら (1969)[25] の 4NQO により発生した肺癌を用いての報告，斉藤ら (1974)[26] の吉田肉腫・腹水肝癌・AH66F・AH109A・AH13 などの実験腫瘍を用いての報告などがみられるがいずれも担癌生体の血清 Zn 値は低下すると報じている．この血清 Zn 値の低下に対しての理由について多くの人が考察しているが，考えられることは，まず前述した癌組織中の Zn 含有量が多いことすなわち癌細胞の Zn のとりこみがあるということと，つぎに血清蛋白の低下とくに albumin 量の減少によりこれと結合している「金属蛋白複合体」としての Zn 量が減少することによると考えられるこ

とで，さらに担癌生体における諸組織内の Zn 分布を検討してみると肝 Zn 量の増加が多くの報告にみられるように[15,16,19,20,27,28,29]，担癌状態では肝を主に諸臓器への Zn の集積がおこることなどが考えられるのである．また血清 Zn 値の低下は従来癌性貧血と一致しているとの報告も多くみられるところである[22,24]．

尿中 Zn 量の測定値は原子吸光分析法の使用以前の data については藤井（1959）[12]が報告を一括しているが，その値は一致していない．しかし原子吸光分析法の導入により測定も容易となり値もだいたい一定しているようで一日尿中排泄量は約 400～600 mg と考えられる[30,31,32]．

担癌生体の尿 Zn 量にかんする報告も少ない．著者の成績では尿潜血のみられるものに Zn 値の増加をみたが，菅井（1938）は癌や肉腫の患者に増加がみられるがそれより炎症患者のほうがより増加しているとし徳岡（1957）[13]は腫瘍の大きい3例をのぞいて増減を認めなかったとし，藤井（1959）[12]，垂井（1958）[33]は 1.5～2 倍の増量を観察している．三枝（1966）[15]は rat の rhodamine 肉腫を移植し $^{65}ZnCl_2$ を利用して血漿 Zn 量の低下の原因を明らかにするために Zn の排泄と吸収の関係をしらべている中で，Zn の吸収は亢進するが，排泄は対照群と差を認めなかったと述べている．

以上，腫瘍組織・血清・尿中 Zn についてそれぞれ考察してきたが，Zn は生体にとっては必須の元素でありその欠乏により個体の成長は阻害されるが[34]，担癌ラットに Zn 欠乏食を与えることにより腫瘍の増殖を抑制することができたとの McQuitty ら（1970）[35]の報告や，Zn が細胞内での RNA の合成を促進するとの Wegener ら（1963）[36]の報告や，Zn が細胞核中の仁に存在し細胞分裂にさいしては染色体および紡錘体にあらわれることを確かめた藤井（1957）[1より引用]の報告や，各種腫瘍の lipid peroxide の形成能力との関係を検討した Zn の生理的役割と細胞分裂機構に関与すると考えられる Ohnishi(1958)[37,38]の報告などのことがらから，Zn は増殖の盛んな腫瘍細胞に無縁なものとは考えられず，むしろ現在示唆されることは必要な元素ということであり，癌におけるその役割が注目されているところである．なお，最後に Szmigielski (1964) は McNavy が1957年に考察した血液塗抹標本の顆粒 Zn を dithizone を用いて組織化学的に染色する方法を用いて，癌患者の末梢血の顆粒 Zn 量が高率に減少することを発見したが，これは癌の補助的診断法としての価値があり本邦でも追試がおこなわれ[39,40]，白血病における治療効果の判定・白血病の病型診断にある程度役だっていることを付記しておく．

2. 鉄

鉄は生体内に存在する金属元素の中ではその生理的意義・代謝過程・臨床的意義が比較的よく解明されている．健康成人は 3,000～5,000 mg の Fe を有し，そのうち60～70%が血液中のヘモグロビン中に含まれており，そのほかに筋肉の myoglobin に3～5%あり，cytochrome・catalase・peroxidase などの呼吸酵素中に微量あり，残り30%ぐらいが蛋白と結合した貯蔵鉄として肝・脾・骨髄などの網内系組織に存在し体内における Fe の増減を調節する役割を演じている．

1日に食物より吸収される Fe 量は 1 mg 前後で胃液中の HCl により2価のイオンの状態となり主として十二指腸で吸収される．血清 Fe 値は約 3～4 mg にすぎないが，生体内の Fe の流れは血清→骨髄赤芽球→赤血球→組織→血清と絶えず移動していることから鉄代謝の中心となるが，この血清中の Fe は生理的に血漿蛋白であるトランスフェリンと結合して流れている．トランスフェリンは β_1-globulin 分画にあり分子量約90,000で2原子の Fe と結合している．日常血清 Fe として検査されているものはこの鉄-トランスフェリン結合体の Fe である．Fe の排泄は腸管より1日 0.3～0.5 mg であるといわれ，そのほかに尿・汗・上皮細胞の脱落などで損耗するものはごく微量なものである．

血清 Fe 値の測定にかんして注意することは，Hamilton[41]によると血清 Fe は早朝が最高で，夜間就眠中がいちばん低いといい，したがって血清 Fe 値を比較するときには一定の時間に採血したものを比較することがたいせつである．食餌による影響は食餌中のアミノ酸による吸収促進抑制についての報告や[42]，リン酸の鉄吸収の抑制や腸内細菌の影響についての報告などがみられ[43]，さらに測定法で Kitzes 法は低値を[44]，Ramsey 法は高値をとる傾向があるという[45]．

腫瘍組織中の量にかんしては，Tietz ら(1957)[46]は肺癌，肝癌では増加しており，腎腫瘍では変化がみられなかったと報告しているが，一般に担癌動物の血清 Fe 値の低下は広く認められているのに対して腫瘍組織そのものでは総量において多量の Fe 含量を報告している例が多い[47,48]．Kawamata ら（1957）[48]の胃癌における腫瘍部の貯蔵鉄 (total non-hemine Fe) をみると，胃十二指腸粘膜部の約30%の増加がみられ，さらに肝臓 non-hemine Fe よりも増加の傾向があり，とくに P II 分画 (nucleoprotein) の増加が著しいとしている．また担癌マウスの腫瘍部の鉄量は肝の2倍，

胃腸粘膜の3倍となり鉄が腫瘍部に集まる傾向を示すと報告している．このように鉄が癌組織に多く集まる理由について癌疾患における鉄代謝の顕著なこと，取りこまれたFeはさらに他に利用できない形のものとなって出ていかないことが考えられている．一方，組織一定量あたりの鉄量を濃度としてあらわすと低下している場合もあり，これは腫瘍にはcatalaseが消失し，またcytochrome系が低下していることに由来するものと考えられている．このような腫瘍そのものの研究と同時に担癌生体の宿主における鉄代謝の様相をみると，癌での生化学的特徴の一つである肝臓catalaseの活性低下現象に対するNakaharaらの腫瘍の煮沸抽出物より得た癌毒素たるtoxohormoneの存在や[49]，担癌動物のhemoglobin levelの低下から結びつく癌性貧血の問題に関与する鉄などが注目されつづけてきたことである．

担癌生体の血清Fe値の低下は著者も観察したが，よく知られたことであるがここでは癌性貧血に関連させて考察する．癌性貧血の成因として考えられる問題点をあげると，赤血球およびヘモグロビンの産生機構の面からは癌浸潤による骨髄の造血巣の破壊，erythropoietinの産生減少，toxohormoneなどの癌の毒性物質の作用などによる造血障害，二次感染による影響とともに，Fe, Cu, cobalt, Mgなどの重金属がビタミン・アミノ酸・蛋白質などと同様に供給不全になるのではないかということが考えられる．一方，赤血球とヘモグロビンの過剰喪失と崩壊機構の面からは，出血，溶血傾向，血液凝固異常，および網内系機能の異常にもとづく肝・脾での赤血球破壊の亢進，さらに産生される赤血球自体の脆弱性などが問題となる[50,51]．ここでは金属の癌性貧血に関与する点についてのみ考察をおこなうことにする．癌患者には明らかな赤血球寿命の短縮がみられるが，放射性Feをtransferrinにtagし血清Feとして癌患者に静注し経時的採血をおこなって骨髄の赤血球生成を検討する方法としてのferrokineticsをおこなってみると，癌患者の造血臓器は鉄欠乏状態にあるが骨髄の造血能は維持されているようだ[52]．この鉄欠乏状態は網内系の赤血球崩壊機構の亢進として説明される鉄利用障害であり，ヘモグロビン鉄処理，ferritin合成，さらに鉄吸収の障害をまねき，血清Feの低下とあいまって造血素材としてのFeの供給不全と考えられている．また骨髄の造血能が維持されていることは前述したが，無効赤血球産生の示唆もあり[51]，骨髄の赤血球生成余力が減退し赤血球喪失の増大につれ容易に代償不全をきたすような病態すなわち相対的骨髄機能失調症(relative bone marrow failure)が貧血の一因と考えられる．また担癌生体は腫瘍の増殖に伴い血清中では低蛋白とくにアルブミンの低下をきたすとともに，鉄も大量に腫瘍中にとりこまれることにより担癌生体のinternal protein and iron deficiencyをもたらして癌性貧血の一因になっている．Feの腫瘍中へのとりこみにかんしてはPriceら(1959)[53]のratのlymphosarcoma R 2788の実験によると腫瘍組織中の多量のFeは循環血液中のFe量では説明できないほど多量で，血管破壊による出血とヘモグロビンが腫瘍増殖の窒素源となる可能性を原因としてあげている．なお癌性貧血に関与する重金属としてCu・Zn・cobaltなどがあり，Cuは Fe吸収・造血に関与し癌患者血清で上昇することは著者も観察し後述するところであり，また血清Znの低下などから，宿主の栄養状態とは無関係に増殖する癌は，その必要な素材として宿主からこれらの物質をとりこんでいることはよく知られていることである．

尿中Feについては，著者の成績は前述したとおりであるが，松原(1973)[54]によると，その排泄は微量であるから大量の試料を濃縮する処理段階でのcontaminationがおこりやすいことと，尿中に多量かつ不定に含まれている燐酸塩の存在などで臨床や実験研究のための精密な測定は期待できないと専門的な立場から述べているが，Zettnerと Mansbach (1965)[55]は尿中のFeの定量に原子吸光分析法を用いることを提案し，尿中3 mcg/100 ml下のFeを測るのに1 mlの尿があれば測定できると述べており今後，担癌生体の尿中排泄を含めた尿中Fe値に関する報告が期待されるところである．

3. 銅

食餌中のCuは小腸上部から吸収された後，アルブミンと結合して肝臓に運ばれセルロプラスミンに合成され血中にあらわれる．成人の体内Cu含有量は平均100～150 mgとされ，その分布は肝臓にいちばん多く，ついで筋・骨に多く，これらの含有量で全体の90%をしめるが，また他臓器にも銅蛋白として貯蔵される[56,57,58]．血清中のCuは2つの蛋白分画にあり，一つはアルブミンとゆるく結合している銅で主として組織へ運搬されるCuであり，他の一つはCuが比較的かたく結合しているセルロプラスミンでこれはα_2-グロブリン分画にある．血清Cuの5%が前者に，95%が後者に含まれる．銅の生理作用はセルロプラスミンが主役を演じ，鉄の吸収・貯蔵鉄の動員作用・血漿鉄交替率の促進・また鉄酸化触媒酵素としての作用などがあり，その他にCuは酸化酵素の構成成分であり成

長促進に関与する[59]．血清 Cu 値の正常値は 90～130 mcg/dl の範囲にあり，性・年齢・季節・食餌との影響はみられない．一時的変動としての日中変動は 6～8 mcg/dl と考えられ，また妊娠のほか estrogen や androgen の投与は血清 Cu 値を上昇させるとの報告もある[60~63]．

臨床的な悪性腫瘍中の Cu 含有量についての報告は少なく，Koch ら(1956)[14]の17例の癌についての報告をみると一定した傾向はみられないようだ[14]．著者は膀胱癌で低下を観察したが実験腫瘍では Carruthers and Suntzeff (1945)[21]の methylcholanthrene の皮膚塗布による発癌過程において，皮膚が肥厚してくると Cu 含有量は急激に減少し腫瘍が発現するまで恒常を保っているが腫瘍が発生するとさらに減少する傾向がみられるとし，Wicks (1942)[64] も同様の傾向をマウスの実験皮膚癌について報告している．

血清 Cu 値については，悪性腫瘍では増加しているとの報告が多く，それぞれにその意義についての見解を述べている．すなわち Keiderling ら(1953)[65]のように，血清 Fe の低下と Cu の増加を報告しているが，これは necrosis を生じる過程や毒性代謝産物の吸収さらに腫瘍部分の炎症によってひきおこされる現象であり腫瘍に特異的な変化とはいいがたいとするもの，Sachs ら(1953)[66]や Sinha ら(1970)[67]のごとく癌性貧血時に有意に血清 Cu 値が上昇するとするもの，また貧血と関係なく上昇するとの Yamaguchi ら(1958)[68]の rhodamine 肉腫および Walker 256 腫瘍を移植しての報告や，さらにセルロプラスミンと C-reactive protein の変動値との相関関係を報告しているものなどがみられる[69,70]．坦癌生体における血中酵素の変動に関して Weber und Wegmann (1968)[71] は臨床的な悪性診断基準のなかの1つとしてセルロプラスミン(Cu) の上昇をあげているが，いずれにしても血清 Cu のセルロプラスミンがイオン化してはたらく部位がミトコンドリアで RNA→RNA amino acid→protein に至る合成径路のどこかに作用をもつと考えられ腫瘍自体との関連も推察されるところである[72,73]．一方，血清 Cu 値測定の臨床的意義として Mortazavi (1972)[74] の lymphoma についての報告にみられるように，腫瘍が限局しているときは血清 Cu 値が低く腫瘍が広がるにつれて上昇し，治療によって腫瘍を除去するとまた下降するといい，血清 Cu 値を測定することが prognostic and therapeutic index となるとの報告のように，その増減の機序がどうであるにせよ臨床的診断の一役を負っていることも見逃せないことだ．なお膀胱腫瘍に関する報告では Albert ら(1972)[75]が，放射線治療前後と血清値の関係を述べているが，それによると炎症が強い間は Cu 値が高く，腫瘍に対する照射が順調に行き腫瘍の大きさや炎症所見が改善されるにつれて Cu 値が下降していくとの報告があるが，著者も手術で根治不可能な2例について同様の経過を観察した経験がある．

尿中 Cu 値についての悪性腫瘍にかんする報告はみあたらない．著者は原子吸光分析による測定を試みたが試料のほとんどが検出限界の 0.001 ppm 以下で測定できなかった．膀胱腫瘍患者の血清 Cu 値が高い時でも尿中 Cu 排泄の増加はみられないようであったが，前述のセルロプラスミンは尿中に排泄されず，ほとんど胆汁を通じて排泄されるために尿中値の増加はないのが普通であるといえる．

4．マグネシウム

Mg は生体内に広く分布し陽イオンとして4番目に多く存在している．細胞内液中ではカリウムについで含有され ATP 分解酵素・酸性ホスファターゼの活性剤として，またとくにアルカリ性ホスファターゼおよびピロホスファターゼの活性を高めることは重要である[76]．細胞外液中では Na・K・Ca についで分布し神経・筋の興奮性に関与している．Mg の代謝については Wacker らの詳細な綜説がみられるが[77~81]，成人では 21～28 g，fat-free 組織 kg あたり約 3.6 mEq 含まれる．生体内 Mg の半分が骨組織にあり，その他はほとんど平等に筋肉やそれ以外の軟部組織（肝・腎など）に分布している．血清 Mg 量は 1.6～2.1 mEq/L の間に分布しており，約30%は albumin と結合しており一部は α-globulin と結合物をつくり，またリン脂質とコロイド状リン酸複合体をつくっている．血中 Mg の25～50%が透析性とされている．性別・年齢・日差変動・季節などに有意な変動はみられないが，検体に供するときには赤血球中には血清の約3倍の Mg が含有しているので，採血後に溶血を防ぐためにすみやかに血清分離をおこなう必要がある．

Mg の腫瘍内含有量や坦癌生体の血中濃度にかんする報告を Haury の綜説でみると[82]，まず腫瘍ではその含有量が非常に少なくて量的決定ができないとするものから，Mg を塩の形で皮下注射すると腫瘍自身にとりこまれるという報告と同時にこのようなとりこみはないとするものなど，腫瘍組織そのものの Mg の含有量をみると一般的傾向はみられないようだ．ただ，著者の成績のように腫瘍中 Mg の増加を報じている者も他にある．すなわち Hickie ら(1967)[83]は Morris hepatoma 5123 tc 中の Mg は対照の rat の肝より25%増加しているとしており，また教室の泊ら(1972)[84]

も膀胱腫瘍中の Mg 含有量の増加を報告しているなどである．つぎに Mg が悪性腫瘍の成長に影響をおよぼすことはこれまでいわれてきたことであるが，このことも Mg 投与により悪性腫瘍の成長を促進させるとの報告があるかと思えば，逆に Mg の投与は腫瘍の成長を遅らせたり阻止したりするとの報告や，さらに Mg は経口的であれ非経口的であれ腫瘍の発育にたいした意義を認めないとするものなど，臨床的・実験的腫瘍の種類でさまざまのようである．このことは血中の Mg についてもいえるようで，正常とするもの，減少しているとするもの，増加しているとするものなど三者三様のようである[82,84]．

尿中の Mg についての報告は Yanagisawa (1954)[85] によると，癌患者での総 Mg と透析性 Mg が 8.1 mg/dl と 3.8 mg/dl で，正常人ではそれぞれ 6.7 mg/dl と 3.0mg/dl と癌患者の場合がわずかに上昇している．しかしこのことは正常人の疲労時・妊娠・重症結核・ネフローゼなどのときにもみられ，とくに癌にのみみられる現象ではないようだ．

以上，Mg については腫瘍・血中・尿中のいずれにかんしても一定の傾向はみられないようであるが，Mg と悪性腫瘍の関係で興味あることは土壌中や水中 Mg と癌発生頻度にかんする報告である．すなわち Italy では食塩中の Mg 量と癌死亡率との間に逆の相関があり，食餌中 Mg の量の少ない地方には癌の発生頻度が高いとの報告や，Egypt に癌の発生頻度が低いのは土壌中の Mg 量が多いせいであるとの報告や[82]，さらに第1回 International Symposium on Mg Deficit in Human Pathology でのソ連のアルメニア共和国では Mg 塩に富んだ黒土の豊富な温い草原地帯では胃癌の発生が少なく，Mg の少ない森林の牧草地で寒くて湿度の高い地域では高い発生率をしめしたという報告[86]などからうかがわれる癌の疫学的因子としての Mg が一定した報告としてみられるようだ．

5. カルシウム

Ca は体液中に広く分布しているが，その体内 Ca 全量は800～1,100 g におよび生体内無機質としては最も大量である．その99%以上は骨と歯に存在し，残りのわずかな量が細胞外液中で生理的にはたらいている．正常人の血清 Ca 濃度は 9～11 mg/al であり，血清蛋白質と結合している Ca (35%)，イオン状態にある Ca^{++} (53%)，HCO_3^- やクエン酸と結合した Ca 複合体 (12%) の3つの分画に区別できる．この3つのうち細胞膜を透過することができるのは Ca^{++} と Ca 複合体があり，これらが腎糸球体濾過 Ca となるがその大部分は尿細管で再吸収され，残りのわずか 1.9%が尿中排泄されるのみである．経口的に摂取された Ca は小腸上部で約70%が吸収されるがふたたび腸管より排泄され尿中に排泄される Ca は経口量の約10%にすぎない．Ca の生体内の生理機能は，骨歯の形成・血液の凝固・細胞膜透過性の調整・心律動の維持・神経筋の興奮性調整・酵素の活性化・乳汁の生成などについて重要な役割を演じていることは成書にみられるとおりであるので[87,88,89]，著者は腫瘍疾患時の Ca 代謝についてのみ考察する．

Beebe (1904) は腫瘍組織中の Ca は正常組織より減少しているとの報告をし，Policard (1925)，Buchwald (1930)，Brurschwing (1946)，Dunham (1946)，DeLong (1956) らは臨床的に，Shear (1933) は Jensen sarcoma や Rous sarcoma などの実験的腫瘍について，さらに Carruthers and Suntzeff (1946) はその両方について腫瘍組織中の Ca 値の低下を報告している[90~93]．腫瘍の中でも急速に発育するものの Ca が最も低く，組織中の Ca 低下に対してカリウム含量は増加しており，両者の生理的な拮抗作用を加味しての報告もみられる[90,92]．さらに細胞膜の Ca が減少すると癌細胞同志相互間の結合がゆるくなり隣接組織への浸潤や転移癌をひきおこすという Ca の細胞学上の役割をのべている報告もある[93~96]．このように腫瘍中の Ca 含量は一般的に低下しているとの報告が多いようだが，一方，腫瘍の壊死部分には正常組織よりも Ca 含量が高いとの報告もみられる[91]．著者の成績は，膀胱腫瘍にかんしてやや増加の傾向がみられ諸家の報告と一致していない印象を受けた．

血清 Ca については悪性腫瘍患者では高 Ca 血症を呈することはけっしてまれなことではなく，Myers (1956)[97] や Woodard (1953)[98] は悪性腫瘍と診断のついた患者の約10%にその経過中のいずれかの時期にみられると述べている．悪性腫瘍中でもとくに乳癌の50%にみられ，ついで肺癌・腎腫瘍の順にみられるという[99]．著者の成績では貧血のみられる膀胱腫瘍患者に高 Ca 血症がみられたが，このような高 Ca 血症をきたすのは食餌中からの Ca 摂取によるものではなく体内での最大の Ca 貯蔵庫である骨に由来するものであるが[96,100]，この骨からの Ca の放出の機序について種々の説がみられる．最も多いのは腫瘍が骨に転移して溶解性骨破壊により高 Ca 血症をきたす場合である．それも急速に骨転移をおこす腫瘍の場合に高 Ca 血症がみられるとし，その理由は Ca の骨から血中への放出が腎からの排泄量を上回るためだと考えられている[101,102,103]．ただ骨に最も転移しやすい前立腺癌にお

いて高 Ca 血症の合併をみることがまれである理由として Baker (1956) は骨形成性反応がきわめて盛んなために骨破壊により放出された Ca がすばやく骨形成に利用されるためだと述べている[104]．一方，骨転移がないにもかかわらず高 Ca 血症を呈する例を Gutman ら (1936) が報告し[101]，その原因について Albright は腫瘍が副甲状腺ホルモン様物質 (PTH) を生産している可能性を指摘して，Berson (1966) はこの PTH を radioimmunoassay を用いて気管支癌中に存在することを証明した[105]．こんにちではこのような PTH 様物質の生産が腫瘍でおこなわれることが高 Ca 血症の原因として最も解明されたもののひとつといえよう．さらに Gordan ら (1966)[106] はヒト乳癌組織から pro-vitamin D_3 である 7-dihydrocholesterol とよく似た物質を抽出し osteolytic sterol と名づけたり，Tashjian ら (1972)[107] はマウスの線維肉腫から prostaglandin E_2 を同定したり，Singer ら (1973)[108] の細網肉腫からの抽出物など腫瘍組織で高 Ca 血症をひきおこさせるような物質が合成されていることを示唆している報告がみられる．そのほかにもザルコイドージスのようにビタミン D_2 に対する感受性の増しているもの，多発性骨髄腫・白血病などに高 Ca 血症がみられることがあるといわれている[100,101]．

担癌生体の尿中 Ca 排泄は，高 Ca 血症がみられるときにはそれに相関して尿中に排泄されるようであるが[97,99,100,104]，とくに尿中 Ca を測定することに診断的価値はなく，Gardner ら (1962)[109] は前述の最も高 Ca 血症が多い乳癌の骨転移時に，その転移の寛解のようすを尿中 Ca 排泄値でみようと試みているが信頼できる index とはならないと結論づけている．

以上，担癌生体の Zn や Cu の代謝，癌性貧血に関与する Fe，担癌時の高 Ca 血症を主に，それぞれの金属について考察してきた．癌における特異的な物質としての trace metal を指摘することは，それ自身の単純な構造や比較的広範囲な分布を示している元素のゆえにむずかしいことである．しかし臨床的な癌での一般的傾向をみることからすすんで，実験的腫瘍や組織培養などを使っての発癌機構や癌の代謝過程についての追求により，これらの元素の果している役割が解明されるならば，癌の研究は一歩前進することになろう．

Ⅵ．結　　論

膀胱腫瘍患者の摘出腫瘍組織，血清，尿について trace metal としての亜鉛 (Zn)，鉄 (Fe)，銅 (Cu) と，これらに付随してマグネシウム (Mg)，カルシウム (Ca) を原子吸光分光光度計で測定し，つぎの結果を得た．

1. 全般的に膀胱腫瘍と健常粘膜とを比較してみると，腫瘍では Zn と Mg の増加，Cu の減少がみられ，同一人について比較してみても同様に Zn の増加傾向と Mg の増加，Cu の減少がみられた．

2. 肉眼的に浸潤性腫瘍と乳頭状腫瘍とに分けて比較してみると，Fe 値の増加と Zn の増加傾向は乳頭状腫瘍にみられ，Cu の減少は浸潤性腫瘍に有意にみられた．

3. 病理組織学的には乳頭状癌の Zn が，その他の組織群より増加していた．

4. 組織学的悪性度による差異はみられなかったが，腫瘍の浸潤度別に比較してみると Stage B_1-D 群の Cu の減少と Stage O-A 群の Ca の増加がみられた．

5. 膀胱腫瘍患者の血清では Fe が健康人や腫瘍摘除後の者に比し減少していた．

6. 全般的に膀胱腫瘍の担癌時に貧血がみられる者では貧血のない者に比べて Zn と Fe の減少，Cu の増加がみられ，同一患者について担癌時貧血がみられ術後に貧血が改善した者の術前術後の血清値についても同様に貧血時には Zn と Fe の減少と Cu の増加があるが，術後貧血が改善されると，それぞれ正常値へもどることが示された．

7. 担癌時に低蛋白血症があると Zn と Fe の減少がみられたが，A/G との間には一定した関係はみられなかった．

8. 健康人尿と膀胱癌患者の尿および腫瘍摘除後の者の尿についてみると，健康人に比し膀胱癌患者では Fe 排泄量が増加し Mg は低下していた．

9. 膀胱癌患者の尿を外観上，混濁尿と清澄尿にわけてみると，混濁尿の Fe と Ca の増加および清澄尿での Mg の低下がみられた．

10. さらに，潜血の有無をしらべ，その上清について比較してみると，潜血があると Zn と Fe の増加がみとめられるが，潜血の程度が中等量になると，まず Zn の増加がみられ，大量になると Fe と Ca が増加してくる．

11. 癌組織および担癌生体における Zn や Cu の代謝，癌性貧血に関与する Fe，担癌時の高 Ca 血症などについて考察したが，癌における特異的な物質としての trace metal を指摘することは困難であった．しかし臨床的な癌，とくに泌尿器科では膀胱癌についてこれらの trace metal の一般的傾向をしることは診療

上役だつばかりでなく，実験腫瘍，組織培養などによる発癌機構や癌の代謝過程における trace metal の研究と相まって癌の研究に一歩を進めることになると信ずる．

稿を終るにあたり，ご懇篤なご指導とご校閲を賜わった恩師岡元健一教授に深謝します．なお，本論文の要旨は第63回日本泌尿器科学会総会にて発表した．

文　献

1) Nakahara, W. et al: Proceedings of the conference on biochemistry of cancer. Gann, **48**: 109, 1957.
2) Willis, J. B.: Determination of lead and other heavy metals in urine by atomic absorption spectroscopy. Anal. Chem., **34**: 614, 1962.
3) 北口勝美・西本昭二：原子吸光法による正常家兎各種臓器組織中の Ca, Mg, Fe, Cu, Zn の測定. 臨床病理，**17**：495，1969.
4) 松宮和人・ほか：原子吸光法による血清および尿中 Zn の定量. 臨床病理，**16**: 103，1968.
5) Prasad, A. S. et al: Determination of zinc in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry in normal and cirrhotic subjects. J. Lab. and Clin., **66**: 508, 1965.
6) Parker, M. M. et al: Determination of copper and zinc in biological material. Clin. Chem., **13**: 40, 1967.
7) Fuwa, K.: Determination of zinc in biological materials by atomic absorption spectrophotometry. Anal. Chem., **36**: 2407, 1964.
8) Spraque, S.: Determination of iron, copper, and zinc in blood serum by an atomic absorption method requiring only dilution. Atomic Absorption Newsletter, **4**: 228, 1965.
9) Vallee, B. L. et al: The zinc content of normal human white blood, plasma, leucocytes, and erythrocytes. J. Biol. Chem., **176**: 445, 1948.
10) Wolff, H. P.: Untersuchungen zur Pathophysiologie des Zinkstoffwechsels. Klin. Wschr., **34**: 409, 1956.
11) Cristol, M. P.: Le zinc dans les tissus cancéreux. Bull. Soc. Chem. Biol., Paris., **5**: 23, 1923.
12) 藤井浩二：悪性腫瘍患者の尿亜鉛について．阪大医誌，**11**：3367，1959.
13) 徳岡俊次：悪性腫瘍患者の亜鉛代謝．最新医学，**12**：771，1957.
14) Koch, H. J. and Smith, E. R.: The determination of copper and zinc in normal and pathologic human thyroid tissue. J. Clin. Endocrinol. Metabol., **16**: 123, 1956.
15) 三枝達明：坦癌生体の亜鉛代謝に関する研究．阪大医誌，**18**：127，1966.
16) Oslon, K. B. et al: Trace element content of cancerous and noncancerous human liver tissue. Science, **119**: 772, 1954.
17) Heath, J. C. and Milward, J. L.: The distribution and function of zinc in normal and malignant tissues. Biochim. et. Biophys. Acta, **5**: 404, 1950.
18) Tupper, R. et al: The incorporation of ^{65}Zn in mammary tumours and some other tissues of mice after injection of the isotopes. Biochem. J., **59**: 264, 1955.
19) Yip, C. C. et al: Trace elements in transplanted tumors. Canad. J. Biochem. Physiol., **39**: 1837, 1961.
20) 常松　潔・ほか：坦癌ダイコクネズミの組織亜鉛量の変動．医学と生物学，**78**：35，1969.
21) Carruthers, C. and Suntzeff, V.: Copper and zinc in epidermal carcinogenesis induced by methylcholanthrene. J. Biol. Chem., **159**: 647, 1945.
22) Vikbladh, I.: Serum zinc in other diseases. Scand. J. Clin. Lab. Invest., Suppl., (**2**): 31, 1951.
23) Davies, I.J.T. et al: Measurements of plasma zinc. J. Clin. Path., **21**: 359, 1968.
24) 高野喜久雄・ほか：癌患者の血清銅および亜鉛について．癌の臨床，**15**：797，1969.
25) 白石忠雄・ほか：坦癌ダイコクネズミの血清亜鉛量．医学と生物学，**78**：31，1969.
26) 斉藤達雄・ほか：制癌剤投与下坦癌生体の血清亜鉛値に関する病態生理学的検討．癌と化学療法，**1**：87，1974.
27) 黒田吉男：坦癌生体と亜鉛．代謝，**3**：337，1966.
28) 水納谷民太郎：Zn^{65} による Ehrlich 腹水癌の亜鉛代謝に関する研究．医学研究，**29**：2531，1959.
29) 藤原　剛：放射性同位元素による坦癌生体内の亜鉛分布に関する研究．山口医誌，**11**：314，1962.
30) Sullivan, J. F. et al: Zinc metabolism and chronic alcoholism. Am. J. Clin. Nutr., **17**:

57, 1965.

31) Helwig, H. L. et al: Modified zinc analysis method and serum and urinary zinc levels in control subjects. Am. J. Clin. Path., **45**: 160, 1966.

32) 船越泰子・奥村　恂：原子吸光分光分析法による亜鉛，銅の定量法の検討と測定値の生理的ならびに肝，胆道疾患における変動．臨床病理，**19**：291，1971.

33) 垂井清一郎：糖尿病における亜鉛代謝異常．日本臨牀，**16**：2071，1958.

34) Vallee, B. L.: Biochemistry, physiolopy and pathology of zinc. Physiol. Rev., **39**: 443, 1959.

35) McQuitty, J. T.: Inhibition of tumor growth by dietary zinc deficiency. Cancer Research, **30**: 1387, 1970.

36) Wegener, W. S. and Romano, A. H.: Zinc stimulating RNA and protein synthesis in rhizopus nigricans. Science, **142**: 1669, 1963.

37) Ohnishi, T.: Lipid peroxide formation and zinc in normal and tumor tissues. Gann, **49**: 113, 1958.

38) Ohnishi, T.: Lipid peroxide formation and phospholipid in normal and tumor tissues. Gann, **49**: 233, 1958.

39) 高杉年雄・ほか：癌診断法としての白血球亜鉛の測定．内科，**20**：1383，1967.

40) 杉浦陽太郎・ほか：白血球Dithizone陽性顆粒に関する研究．診断と治療，**57**：545，1969.

41) Hamilton, L. D.: Diurnal variation in the plasma iron level of man. Proc. Exp. Biol. Med., **76**: 65, 1950.

42) Kroe, D. et al: The influence of amino acids on iron absorption. Blood, **21**: 546, 1963.

43) Stern, P. et al: Beitrag zur Frage der Eisenresorption. Experimentia, **10**: 227, 1951.

44) Kitzes, G. et al: The determination of blood plasma iron. J. Biol. Chem., **155**: 653, 1944.

45) Ramsay, W. N. M.: The determination of iron in blood plasma or serum. Biochem. J., **53**: 227, 1953.

46) Tietz, N. W, et al: Spectrographic study of trace elements in cancerous and noncancerous human tissues. J. A. M. A., **165**: 2187, 1957.

47) Sugimura, T. et al: Distribution of radioactive iron injected into tumor-bearing animals. Gann, **48**: 159, 1957.

48) Kawamata, K. et al: Iron and protein metabolism in gastric cancer. Gann, **48**: 604, 1957.

49) Fukuoka, F. and Nakahara, W.: Mode of action of toxohormone. Gann, **42**: 55, 1951.

50) Hyman, G. A.: The anemia of cancer, Am. J. Roentg., **99**: 511, 1958.

51) 漆崎一朗：癌と貧血．日医師会誌，**66**：1399，1971.

52) Pollycove, M. and Mortimer, R.: The quantitative determination of iron kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects. J. Clin. Invest.,**40**: 753, 1961.

53) Price, V. E. et al: Studies on the anemia of tumor bearing animals. J. Nat. Cancer Inst., **22**: 877, 1959.

54) 松原高賢：鉄の測定法．医学のあゆみ，**87**：759，1973.

55) Zettner, A. and Mansbach, L.: Application of atomic absorption spectrophotometry in the determination of iron in urine. Am. J. Clin. Pathol., **44**: 517, 1965.

56) Bush, J. A. et al: Studies on copper metabolism. XVI. J. Clin. Invest., **34**: 1766, 1955.

57) Bush, J. A. et al: Studies on copper metabolism XXI. J. Lab. Clin. Med., **47**: 898, 1956.

58) Chou, T. and Adolph, W. H.: Copper metabolism in man. Biochem. J., **29**: 476, 1935.

59) 清水盈行：銅とセルロプラスミン．代謝，**3**：329，1966.

60) Lahey, M. E. et al: Studies on copper metabolism VI. J. Clin. Invest., **32**: 322, 1953.

61) Lahey, M. E. et al: Studies on copper metabolism VII. J. Clin. Invest., **32**: 329, 1953.

62) Vallee, B. L.: The time course of serum copper concentrations of patients with myocardial infarction. Metabolism, **1**: 420, 1952.

63) Rice, E. W.: Spontaneous variations in the concentration of serum copper of healthy adults. Am. J. Med. Sci., **243**: 593, 1962.

64) Wicks, L. F.: Reduction of total lipid-protein nitrogen ratio of mouse epidermis by a single application of methylcholanthrene. J. Nat. Cancer Inst., **3**: 221, 1942.

65) Keiderling, W. und Scharpf, H.: Über die Klinische Bedeuting der Serumkupfer- und Serumeisen-bestimmung bei neoplastischen Krankheitszuständen. Münch. Med. Wschr.. **15**: 437, 1953.

66) Sachs, A. et al: Copper and iron in human blood. Arch. Intern. Med., **55**: 227, 1935.

67) Sinha, S. N. et al: Serum copper and zinc levels in various pathologic conditions. Am. J. Clin. Path., **54**: 570, 1970.

68) Yamaguchi, H. et al: Copper metabolism on malignant tumor. Gann, **49**: 114, 1958.

69) Rice, E. W.: Correlation between serum copper, ceruloplasmin activity and C-reactive protein. Clin. Chim. Acta., **5**: 632, 1960.

70) 久木田正夫：各種疾患における血清 ceruloplasmin 値と C-reactive protein の関連性および ceruloplamin 定量法について. 日内会誌, **52**：1330, 1964.

71) Weber, H. und Wegmann, T.: Atlas der Klinischen Enzymologie, p. 154, Georg Thieme Verlag. Stuttgard, 1968.

72) 村井哲夫・近藤弘司：^{64}Cu による生体内銅分布. 医学と生物学, **72**：149, 1966.

73) 村井哲夫・近藤弘司：^{64}Cu による生体内銅分布 (II). Radioisotopes, **17**: 529, 1968.

74) Mortazavi, S. H. et al: Value of serum copper measurement in lympomas and several other malignancies. Cancer, **29**: 1193, 1972.

75) Albert, L. et al: Bedeutung und Veränderungen des Serum-Kupferspiegels während und nach der Bestrahlung von Harnblasenkarzinomen. Zeitschrift für Urologie, **65**: 561, 1972.

76) Erdtman, H.: Glycerophosphatspaltung durch Nierenphosphatase und ihre Aktivierung. Ztschr. f. Physiol. Chem., **172**: 182, 1927.

77) Wacker, W. E. C. and Vallee, B. L.: Magnesium metabolism, New Eng. J. Med., **259**: 431, 1958.

78) Wacker, W. E. C. and Vallee, B. L.: Magnesium metabolism (concluced), New Eng. J. Med., **259**: 475, 1958.

79) Wacker, W. E. C. and Parisi, A. F.: Magnesium metabolism, New Eng. J. Med., **278**: 658, 1968.

80) Wacker, W. E. C. and Parisi, A. F.: Magnesium, metabolism, New Eng. J. Med., **278**: 712, 1968.

81) Wacker, W. E. C. and Parisi, A. F.: Magnesium metabolism (concluded), New Eng. J. Med., **278**: 772, 1968.

82) Haury, V. G.: Variations in serum magnesinm in health and disease. J. Lab. Clin. Med., **27**: 1361, 1941.

83) Hickie, R. A. and Kalant, H.: Calcium content of rat liver and Morris hepatoma 5123tc. Cancer Research, **27**: 1053, 1967.

84) 泊　忍・ほか：泌尿器腫瘍と金属に関する研究, 第60回日本泌尿器科学総会講演予稿集. p.161, 日本泌尿器科学会, 長崎, 1972.

85) Yanagisawa, F.: Studies on the dialyzable magnesium in serum and in urine of cancer patients. Gann, **45**: 92, 1954.

86) 大野丞二・吉田政彦：マグネシウム. 日本臨牀, **31**：1475, 1973.

87) 加藤暎一・山内　真：体液バランスの基礎と臨床. Vol. 1, p. 166, 文光堂, 東京, 1970.

88) 丸野義和：体液平衡異常と腎臓. Vol. 1, p. 300, 南江堂, 東京・京都, 1970.

89) 久貝信夫・ほか：腎とカルシウム代謝. 代謝, **10**：423, 1973.

90) Policard, A. et Pillet, D.: Recherches histochimiques sur la teneur en matieres minérales fixes des cancers expérimentaux. Compt. rend. Soc. Biol., **92**: 273, 1925.

91) Buchwald, K. W.: The distribution of acid-soluble phosphorous compounds in tumor tissue, J. Cancer. Res., **14**: 536, 1930.

92) De Long, R. P. et al: The significance of low calcium and high potassium content in neoplastic tissue. Cancer, **3**: 718, 1950.

93) Coman, D. R.: Mechanism of the invasiveness of cancer. Science, **105**: 347, 1947.

94) Coman, D. R.: Mechanisms responsible for the origin and distribution of blood-borne tumor metastases. Cancer Research, **13**: 397, 1953.

95) Coman, D. R.: Cellular adhesiveness in relation to the invasiveness of cancer. Cancer Research, **14**: 519, 1954.

96) Coman, D. R. and Anderson, T. F.: A struc-

tural difference between the surface of normal and of carcinomatous epidermal cells. Cancer Research, **15**: 541, 1955.

97) Myers, W. P. L. : Hypercalcemia in neoplastic disease. Cancer, **9**: 1135, 1956.

98) Woodard, H. Q.: Changes in blood chemistry associated with carcinoma metastatic to bone. Cancer, **6**: 1219, 1953.

99) Myers, W.P.L.: Hypercalcemia in neoplastic disease, Arch.Surg, **80**: 308, 1960.

100) Muggia, F. M. and Heinemann, H. O.: Hypercalcemia associated with neoplastic disease. Ann Inter. Med., **73**: 281, 1970.

101) Gutman, A. B. et al: Serum calcium, inorganic phosphorous and phosphatase activity. Arch. Inter. Med. **57**: 379, 1936.

102) Griboff, S. I. et al: Hypercalcemia secondary to bone metastases from carcinoma of the breast. J. Clin. Endocrinol. Metab., **14**: 378, 1954.

103) Laszlo, D. et al: Mineral and protein metabolism in osteolytic metastases. J. A. M. A., **148**: 1027, 1952.

104) Baker, W. H. : Abnormalities in calcium metabolism in malignancy. Am. J. Med., **21**: 714, 1956.

105) Berson, S. A. and Yalow, R. S.: Parathyroid hormone in plasma in adenomatous hyperparathyroidism, uremia, and bronchogenic carcinoma. Science, **154**: 907, 1966.

106) Gordan, G. S. et al: Osteolytic sterol in human breast Cancer. Science, **151**: 1226, 1966.

107) Tashjian, A. H. et al: Evidence that the bone resorption-stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E_2. J. Exp. Med., **136**: 1329, 1972.

108) Singer, F. R. et al.: Hypercalcemia in reticulum cell sarcoma without hyperparathyroidism or skeletal metastases. Ann. Intern. Med., **78**: 365, 1973.

109) Gardner, B. and Gordan, G. S.: Does urinary calcium excretion reflect growth or regression of disseminated breast cancer?. J. Clin. Endocrinol. Metab., **22**: 627, 1962.

(1975年4月2日迅速掲載受付)